37

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE – PARIS

Année 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

KANFER Alain

né le 23 novembre 1940 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE

FORMES UREMIQUES DE LA PERIARTERITE NOUEUSE

Président : Monsieur le Professeur RICHET

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE – PARIS

Année 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

KANFER Alain

né le 23 novembre 1940 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE

FORMES UREMIQUES DE LA PERIARTERITE NOUEUSE

Président : Monsieur le Professeur RICHET

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1-10-1972

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

-:-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

-:-:-:-

MM.	ANDRE R.	Hématologie	
	BRISSAUD H.	Pédiatrie	
	BROCARD R.	Médecine	
	CAROLI J.	Médecine	
	CATINAT J.	Cardiologie	
	CERBONNET G.	Chirurgie	
	CHALUT J.	Radiologie	
	CHERIGIE Ed.	Radiologie	
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile	
	CONTAMIN Fr.	Neurologie	
	CONTE M.	Médecine	
	DAGUET L.	Bactériologie	
	DEBRAY J.	Médecine	
	DRY J.	Médecine	
	FLABEAU F.	Chirurgie	
	GERBEAUX J.	Thérapeutique	
	GIRARD F.	Physiologie	
	GOSSET J.	Chirurgie	
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie	
MM.	HUGELIN A.	Physiologie	
	LAPLANE R.	Pédiatrie	
	LE LORIER G.	Obstétrique	
	LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie	
	LOYGUE J.	Chirurgie	
	MARCIS M.	Histologie	
	MERGER R.	Obstétrique	
	MILHAUD G.	Biophysique	
	NICK J.	Neurologie	
	ORCEL L.	Anatomie pathologique	
	PERRAULT M.	Médecine	
	POLONOVSKI CL.	Pédiatrie	
	POLONOVSKI J.	Biochimie	
	RICHET G.	Néphrologie	

Professeurs sans chaire

-:-:-:-

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
M.	DUHAMEL G.	Hématologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	AKOUN G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmo.
MM.	AMSTUTZ P.	Réanimation
	APOIL A.	Orth. Traum.
	ARDAILLOU R.	Physiologie
	BAUX S.	Chirurgie
	BOURY G.	Chirurgie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique
	GAUTIER H.	Physiologie
	GRUNER M.	Chirurgie infantile
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	GUIRAUDON G.	Anatomie
	HERMAN D.	Médecine
	HUGUET Cl.	Chirurgie
MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
	KRULIK M.	Méd. Gle
	LASFARGUES G.	Pédiatrie
	LAUGIER A.	Radiologie
	LEVY V.G.	Médecine
	MALAFOSSE M.	Chirurgie
	MENSCH B.	Biophysique
	MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	NICOLLE M.	Neurologie
	OPOLON J.	Médecine
	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	PISSARRO B.	Méd. préventine
	RAMPINI Cl.	Biochimie
	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	ROLAND J.	Anat. pathol.
	SALAT J.	Obstétrique
	SALMON Ch.	Hématologie
	SANTARELLI J.	Obstétrique
	WARGON H.	Méd. expérim.
	WEINMANN S.	Biochimie
	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

-:-:-:-:-:-:-:-:-

M. C. A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique	

Chargés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
	PUEZIERE	Chirurgie infantile	LOFFREDO	Obstétrique
	CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

A Luce et à David

A la mémoire de ma Mère

A mes grands Parents et à mon Père.

A Monsieur le Professeur Gabriel RICHET,

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. J'ai bénéficié de son enseignement rigoureux et de sa constante bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé François JOSSO,

pour une année dans son laboratoire où le meilleur travail de recherche et la préoccupation du malade vont de pair.

Avec ma chaleureuse reconnaissance et mon amitié.

A Monsieur le Docteur Pierre MATHE

Médecin en Chef de Première Classe de la Marine,

qui sait, par son esprit de décision et sa volonté de succès, donner confiance à l'heure des premières responsabilités thérapeutiques.

Avec mes sentiments d'affectueux respect.

Au Docteur Jean Daniel SRAER,

dont l'esprit critique et l'imagination agressent parfois,
mais stimulent plus souvent.

Je l'assure ici de ma fraternelle amitié.

A mes maîtres d'internat :

Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER

Monsieur le Professeur André MATHIVAT

Monsieur le Professeur Gabriel RICHET

Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

Monsieur le Professeur Jean NICK

A Monsieur le Professeur Jean Pierre SOULIER

Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Professeur Jean LOYGUE

Monsieur le Professeur RICHET

Monsieur le Professeur BOUR

Monsieur le Professeur BOUSSER

I N T R O D U C T I O N

Parmi les insuffisances rénales aiguës ou rapidement progressives, anuriques ou non, il en est qui comptent des lésions artérielles ou artériolaires associées à une atteinte glomérulaire.

Parmi ces néphropathies avec atteinte vasculaire, la périartérite noueuse est souvent considérée comme maladie de référence. Ce fut, en effet, la première affection systémique avec angéite ou la localisation rénale a été reconnue comme jouant un rôle primordial. La lésion de la périartérite noueuse peut être identifiée avec sécurité. Que cette lésion soit l'expression d'un syndrome ou d'une maladie propre, c'est sur elle que repose l'identification de ce groupe de malades.

Au cours des dernières années, les insuffisances rénales aiguës ou rapidement progressives d'apparence cryptogénétique ont constitué un champ d'étude nouveau en pathologie rénale, maintenant que l'on dispose des moyens de contrôler l'anurie aiguë, ou même chronique, grâce à l'hémodialyse itérative.

Ce travail porte sur 8 cas d'insuffisance rénale majeure au cours d'une périartérite noueuse démontrée. Nous nous sommes attachés à préciser les détails de la sémiologie rénale et extrarénale ainsi que ceux des lésions histologiques rénales.

Une question, en effet, était posée qui était de savoir si l'opposition entre les formes microscopiques et macroscopiques de la maladie était réelle ou si ces deux aspects ne pouvaient coexister ou se succéder dans le temps, et nous avons pu pratiquer chez plusieurs malades des examens histologiques successifs.

L'expression clinique de la néphropathie est souvent, au dé-

but, celle d'une glomérulopathie avec, parfois, syndrome néphrotique. L'immunofluorescence a révélé parfois la présence d'immunoglobulines et de complément dans le rein lésé. Est-ce un argument suffisant pour faire de la maladie l'expression d'un conflit immunitaire ?

Enfin, les complications extrarénales de la maladie sont le plus souvent la cause de la mort et expliquent les échecs du traitement par la dialyse itérative.

O B S E R V A T I O N S

SCHA. Guy : 17 ans (cas n° 1)

Pas d'antécédent pathologique notable. Au décours d'une angine en octobre 1966, apparition d'un oedème de la face et des membres inférieurs.

En novembre, il est hospitalisé à SAINT DENIS où on constate l'existence d'une néphropathie glomérulaire, d'une insuffisance rénale (urée sanguine : 1,65 g/l), d'une hypertension artérielle à 17/12 et d'une anémie sévère vers 2 millions de globules rouges.

Le traitement par AMPICILLINE et A C T H n'entraine aucune amélioration. Au contraire, l'insuffisance rénale s'aggrave, devient anurique et le malade est transféré à TENON.

Le fond d'oeil montre des nodules dysoriques, les reins sont petits et bosselés. En même temps que le malade est mis sous dialyse péritonéale, un traitement corticoïde est entrepris (PREDNISONE : 50 mg/jour) pendant 1 mois dans l'hypothèse d'une périartérite noueuse qui sera confirmée à l'autopsie.

L'état du malade s'aggrave : il apparaît plusieurs crises convulsives en rapport avec un oedème cérébral et survient également un décollement de la rétine.

Décès le 9 janvier 1967, deux mois et demi après le début de l'affection.

Au total : chez un jeune homme de 17 ans, néphropathie glomérulaire aiguë, hypertension artérielle et insuffisance rénale rapidement progressive. Complications neurologiques centrales et oculaires. Décès.

AUTOPSIE :

1° - Les reins :

Ils sont le siège de lésions très importantes :

a) Les lésions glomérulaires sont à type de prolifération extracapillaire, les croissants épithéliaux sont souvent en voie de sclérose. Il existe des zones de nécrose.

b) La plupart des artères de moyen calibre ont une média détruite et remplacée par une fibrose importante :

- souvent les lumières sont thrombosées par une endartérite fibreuse parfois, reperméabilisée. La lumière est alors minuscule et excentrée,

- une artère de moyen calibre est oblitérée par un volumineux thrombus fibrinoïde récent.

c) Le tissu interstitiel est scléreux et inflammatoire. Les tubes sont très altérés soit atrophiques, soit dilatés et renfermant des cylindres.

2° - La rate :

Plusieurs infarctus et une hyalinose artériolaire très importante sont trouvées.

3° - Le psoas :

Les fragments prélevés sont le siège d'une nécrose hémorragique. En bordure, les artères renferment des thrombi de fibrine récents. Plusieurs artères de moyen calibre sont le siège d'une nécrose fibrinoïde de leur paroi avec destruction de la média et de la limite élastique interne. Un granulome périartériel typique est trouvé.

4° - Le coeur :

Une artère du myocarde est le siège d'une nécrose en voie de fibrose avec destruction des tuniques. Les autres artères sont le siège d'une endartérite fibreuse considérable avec réduction des lumières.

5° - L'étude anatomopathologique de l'oeil pratiquée après inclusion en paraffine alloïdine a montré l'existence de lésions vasculaires choroïdiennes, touchant les artères de moyen calibre qui sont le siège d'une nécrose fibrinoïde de leur paroi sans foyer cellulaire inflammatoire. Il y a, d'autre part, un décollement rétinien important.

6° - Le cerveau est le siège d'un important oedème.

BIN. Daniel : 20 ans (cas n° 2)

Pas d'antécédent pathologique notable. En mars 1970, en même temps qu'une angine fébrile (38,4°), apparaissent des oedèmes de la face et des membres inférieurs.

Il est hospitalisé le 15 mars 1970 à ALENCON où on affirme l'existence d'une néphropathie glomérulaire (protéinurie supérieure à 4 g/24 heures) avec syndrome néphrotique et insuffisance rénale : l'urée sanguine est toujours trouvée autour de 1 g/litre.Il existe aussi une anémie à 1 500 000 globules rouges. Pendant 1 mois, le malade suit un traitement : 20 mg de PREDNISONE par jour.

Il est alors adressé à TENON où le syndrome néphrotique est cliniquement et biologiquement évident. Il s'accompagne d'une hématurie macroscopique (2 millions par minute) et d'une insuffisance rénale (urée sanguine : 1,40 g/l). La pression artérielle est à 18/12 avec une rétinopathie hypertensive au stade III.

En outre, l'amyotrophie est considérable et il existe un livedo des mains avec syndrome de Raynaud. Cryoglobulinémie IgG. Les biopsies cutanées et musculaires sont normales. La ponction biopsie rénale est faite le 27 mai 1970. Le malade est mis alors à un traitement associant l'HEPARINE par voie sous cutanée et l'IMURAN. L'insuffisance rénale progresse et devient oligoanurique. Décès le 28 juin 1970 après des hémorragies digestives et un épisode hyperthermique.

Au total : néphropathie glomérulaire avec syndrome néphrotique apparue au décours d'une angine chez un jeune homme de 20 ans :

- hypertension artérielle sévère et insuffisance rénale progressive,
- traitement par HEPARINE et IMURAN inefficace,
- décès 3 mois après le début de la maladie.

H I S T O L O G I E

PONCTION BIOPSIE RENALE :

Une ponction biopsie rénale est pratiquée le 27 mai 1970 :

1° - Elle a ramené un volumineux fragment de corticale contenant une trentaine de glomérules. Aucun n'est en pain à cacheter mais il existe dans tous les glomérules, sauf un qui a un aspect ischémique (floculusrétracté au pôle vasculaire), de volumineux croissants épithéliaux. A cette prolifération extracapillaire s'associe une prolifération des cellules mésangiales, sans polynucléaires. Il n'y a pas de foyers de nécrose fibrinoïde au niveau du floculus. Les capsules de Bowman sont épaissies.

2° - Il existe un infiltrat polymorphe au contact duquel on trouve une artère interlobulaire dont la paroi est entièrement détruite par une nécrose fibrinoïde. Les autres artères et artérioles intéressées par le prélèvement sont normales à niveau. L'étude en immunofluorescence a montré une fixation de sérum antifibrinogène sur de nombreux croissants glomérulaires et sur des foyers de nécrose probablement intraglomérulaire. Il n'y a aucune fixation d'immunoglobuline, ni fixation significative sur les vaisseaux.

3° - Les tubes sont déformés et atrophiques. Il existe de très rares cylindres protéiques. Le tissu interstitiel est scléreux et infiltré de cellules inflammatoires.

AUTOPSIE :

Les reins pèsent chacune 280 g. La décapsulation est facile, la surface est lisse, la corticale est pâle.

1° - Il existe une sclérose importante, soit sclérose de croissants épithéliaux avec prolifération endocapillaire, soit sclérose glomérulaire presque totale réalisant au maximum une image en pain à cacheter récente, puisque très cellulaire. Les capsules de Bowman sont épaissies.

2° - Les artères de moyen et de petit calibre ont une endartérite minime. Une artère de moyen calibre est le siège d'une endartérite cellulaire avec oedème et dissociation de la limitante élastique interne qui semble même interrompue. Les grosses artères sont normales.

3° - Les tubes sont beaucoup plus atrophiques que sur la biopsie. Il existe encore quelques cylindres protéiques ou héma
Le tissu interstitiel est très scléreux et renferme des cellules inflammatoires.

Les autres organes ne sont pas étudiés.

BOUC. Michel : 26 ans (cas n° 3)

Pas d'antécédent pathologique notable. Angine en octobre 1970. En décembre 1970, début brutal par des arthralgies diffuses, prédominantes aux chevilles avec signes articulaires inflammatoires et oedèmes, un purpura des membres inférieurs sans thrombopénie et, quelques jours plus tard, de violentes douleurs abdominales du flanc gauche. En somme, un tableau clinique très évocateur de purpura rhumatoïde :

- vitesse de sédimentation un peu augmentée à 33 mm à la première heure,
- hématurie microscopique entre 50 000 et 80 000 hématies par minute,
- protéinurie minime inférieure à 1 g/24 heures,
- la diurèse est normale.

Une semaine après le début des signes, on constate de la fièvre vers 39°, un empâtement très douloureux de la fosse lombaire gauche, une anémie à 3 millions de globules rouges et l'existence d'une insuffisance rénale : l'urée sanguine était à 150 cg/l. La pression artérielle est élevée vers 16/10 avec une hémorragie récente au fond d'oeil.

A l'Hôpital SAINT LOUIS, 2 évènements majeurs sont constatés :

- l'installation très rapidement progressive d'une anurie,
- puis un collapsus avec signes cliniques évoquant un hématome rétro-péritonéal gauche par rupture du rein.

Le malade est opéré d'urgence à TENON. Le diagnostic clinique

est confirmé : il s'agit d'une rupture spontanée du rein en deux endroits qui est suturée.

L'histologie conclut à un infarctus récent du rein.

Au cours de son hospitalisation à TENON, l'évolution sera rapidement défavorable avec une atteinte très sévère de l'état général et de différents appareils signant la diffusion de la maladie. Il existe, en effet, une fièvre élevée, une amyotrophie considérable avec augmentation massive des enzymes musculaires, des signes de cytolyse et d'insuffisance hépatique et des nécroses cutanées extensives avec sillon d'élimination des doigts . Le diagnostic de périartérite noueuse est fait grâce à une biopsie cutanée (angéite aiguë + granulome polymorphe).

L'anémie importante est liée à la spoliation sanguine : la vitesse de sédimentation est très augmentée (100 mm). Le malade est absolument anurique, six hémodialyses sont faites. Il a reçu au cours de ses séjours à SAINT LOUIS et à TENON 4 g d'HEMOSUCCINATE d'HYDROCORTISONE.

Décès le 20 janvier, 1 mois après le début des troubles, 2 mois après l'angine.

L'anurie est survenue un peu plus de 2 mois après l'angine, 1 mois après le syndrome "purpura rhumatoïde". On doit noter encore que la réalité d'une infection streptococcique est affirmée sur l'élévation des A S L O à plusieurs examens successifs (de 100 à 1 600 unités). Le complément sérique est abaissé . Les P D F sont augmentés dans le sérum et un cryoprécipité, non composé d'immunoglobuli-

ne, est découvert. Il s'agit probablement de cryofibrinogène.

Au total : 2 mois après une angine très probablement streptococcique, tableau clinique de purpura rhumatoïde suivi très rapidement par l'installation d'une insuffisance rénale anurique en quelques jours. Rupture spontanée du rein gauche. Evolution défavorable avec cachexie progressive et nécroses cutanées excessives. Décès 3 mois après les premièrs signes.

H I S T O L O G I E

PONCTION BIOPSIE RENALE :

L'examen histologique d'un fragment de ce rein prélevé au cours de l'intervention révèle une nécrose totale ne permettant aucun diagnostic lésionnel spécifique.

AUTOPSIE :

Rein :

1° - La plupart des glomérules sont ischémiques ; certains sont le siège d'une hypertrophie mésangiale accompagnés de synéchies floculocapsulaires.

2° - Deux sortes de lésions artérielles atteignant les artères de gros calibres qui sont thrombosées d'une part celles typiques d'angéite aiguë au contact de zones nécrosées, d'autre part de sclérose

artérielle avec endartérite fibreuse . Les artères de petit et moyen calibre et les artérioles sont beaucoup moins atteintes et encore perméables.

3° - L'altération des tubes est très importante avec dédifférenciation et d'atrophie avec présence de cylindres hématiques et protéiques.

Le tissu interstitiel est oedémateux et congestif infiltré de cellules inflammatoires.

L'étude histologique révèle des lésions de nécrose du parenchyme pancréatique et hépatique avec des lésions artérielles d'endartérite réduisant les lumières, une fibrose de la média, sans nécrose fibrinoïde. Ces lésions évoquent une périartérite noueuse à un stade évolutif tardif.

GOMB. Jean : 16 ans (cas n° 4)

Pas d'antécédent pathologique notable. Une recherche de protéinurie a été négative 3 mois avant le début de la maladie.

Le début des troubles se situe au début du mois de février 1971, 10 jours après une angine, par l'apparition d'un purpura des membres inférieurs suivi quelques jours plus tard par des douleurs abdominales et d'une hémorragie digestive (méléna). La numération des plaquettes et l'étude de l'hémostase sont normales.

Hospitalisation à ORLEANS où on constate de plus :

- une polyarthrite (mains, chevilles) inflammatoire avec myalgies intenses et amyotrophie,
- une fièvre vers 39° avec une vitesse de sédimentation très augmentée (vers 100 mm),
- une hypertension artérielle (maxima vers 18) avec rétinopathie au stade II. Il n'y a pas de signes de rétinopathie inflammatoire,
- un syndrome néphrotique : protéinurie entre 5 et 11 g/24 heures et oedèmes généralisés à tout le corps avec hématurie microscopique et insuffisance rénale (créatinine : 25 mg/l).

Tous les signes persistent malgré un traitement par le BETNESOL (3 mg/jour).

Sur les données de la biopsie rénale, un traitement associant PREDNISONE (120 mg/jour) et CALCIPARINE (0,60 ml/jour) est entrepris L'état général du malade s'améliore en 48 heures mais l'insuffisance rénale s'aggrave progressivement pour atteindre en début avril les

chiffres suivants :

- créatininémie : 35 mg/l
- urée sanguine : 2,20 g/l

Par ailleurs, on découvre d'une part dans le sang un cryoprécipité composé d'IgG, d'IgM et d'IgA et, d'autre part, des multiples anévrismes sur l'aortographie globale (hépatiques, mésentériques et rénaux). Certains anévrismes intrahépatiques atteignent 4 cm de diamètre. Le malade suit pendant 4 mois un traitement par PREDNISONE (2 mg/kg/jour), CHLORAMINOPHENE (2 comprimés par jour) et CALCIPARINE Son état général et sa fonction rénale commencent par s'améliorer (la créatinine revient à la normale) mais en quelques semaines l'urée sanguine et la créatininémie s'élèvent de nouveau (2,20 g/l et 35 mg/l). La protéinurie et le syndrome néphrotique ont toujours persisté identiques.

Le malade décède le 27 juillet 1971 par rupture d'un anévrisme intrhépatique.

Au total : chez un jeune homme de 16 ans, 10 jours après une angine, survenue brutale d'un ensemble de symptômes très évocateurs, d'un purpura rhumatoïde mais avec d'emblée néphropathie glomérulaire, insuffisance rénale, hypertension artérielle et multiples anévrismes viscéraux. Décès après 6 mois d'évolution par rupture d'un anévrisme hépatique.

H I S T O L O G I E

PONCTION BIOPSIE RENALE :

Une ponction biopsie rénale est pratiquée le 23 mars 1971.

1° - Elle montre un fragment de corticale contenant une vingtaine de glomérules. Aucun n'est en pain à cacheter mais ils sont tous le siège d'une prolifération endocapillaire diffuse, avec quelques foyers de nécrose du floculus, associée à une prolifération extracapillaire faite de volumineux croissants épithéliaux occupant une grande partie de l'espace urinaire.

2° - Les artères ne sont pas modifiées sauf sur une section de coupes où l'on trouve une artère de moyen calibre qui est le siège d'un nécrose fibrinoïde ayant détruit complètement la structure de la paroi artérielle et obstruant complètement la lumière. On note la présence de cellules inflammatoires au contact de l'artère.

L'étude en immunofluorescence montre la fixation du sérum antifibrinogène sur les croissants épithéliaux et sur de gros amas intraglomérulaires, ainsi que la fixation irrégulière de sérum anti IgG sur les parois de quelques glomérules et une fixation granuleuse de sérum anti B1C sur les parois de tous les glomérules. Il n'y a aucune fixation avec les sérums anti IgA et IgM.

La prolifération glomérulaire endo et extracapillaire associé à une image d'angéite nécrosante signe le diagnostic de périartérite noueuse.

3° - Le tissu interstitiel est scléroinflammatoire. Les tubes sont dédifférenciés et atrophiques. Il n'existe pas de cylindres.

AUTOPSIE :

L'étude histologique du rein prélevé postmortem permet de trouver :

1° - Une très nette aggravation des lésions glomérulaires. Ces dernières sont sclérohyalines. L'espace urinaire a disparu, les anciens croissants sont entièrement scléreux et les floculus en voie de hyalinose possèdent encore quelques noyaux cellulaires : sclérose récente mais presque totale et diffuse.

2° - Les artères de moyen calibre sont le siège d'une endartérite fibreuse accompagnée d'une sclérose de la média. Il n'existe pas de signes d'angéïte aiguë. Les veines sont normales ainsi que les grosses artères.

3° - Le tissu interstitiel est sclérooedémateux. Les tubes sont atrophiés et dédifférenciés. Il n'existe pas de cylindres.

Le foie est le siège de lésions variées. Dans la zone de la rupture anévrismale ayant entrainé la mort, on reconnaît des fragments d'une tunique anévrismale rompue. Dans cette région, une section d'artère présnte un oedème de l'intima, une dissociation fibroélastique de la limitante élastique interne et un fibrooedème envahissant les 2/3 de la circonférence de la média laissent une partie encore intacte. Il s'agit donc de lésions encore jeunes mais sans nécrose fibrinoïde. Sur un autre fragment, les lésions des artères son

plus anciennes. La rupture de la limite élastique interne est très nette. Il existe une endartérite cellulaire oblitérante, une sclérose de la média. Le reste du parenchyme hépatique est congestif, avec de nombreuses cellules inflammatoires et cytolyse des hépatocytes.

GUIL. Marie-Thérèse : 46 ans (cas n° 5)

Cette malade a dans ses antécédents des épisodes d'oedèmes des membres inférieurs depuis 1968, non étiquetés mais sans protéinurie et sans hypertension artérielle.

Le début des troubles est brutal le 20 avril 1971 par l'installation d'un oedème aigu pulmonaire par insuffisance ventriculaire gauche. On découvre alors, pour la première fois, une hypertension artérielle à 25/15. On constate également une insuffisance rénale (urée sanguine à 0,90 g/l) et une protéinurie à 3 g/l. Il y a des oedèmes des membres inférieurs.

Dans les dix jours qui suivent l'insuffisance rénale va progresser et Madame Guil. devient oligoanurique et elle est transférée à RENNES où l'on démarre une dialyse péritonéale. On constate dans cet hôpital l'apparition de placards rougeâtres des quatre membres.

Elle est transférée alors à TENON le 22 mai 1971 ; l'atteinte de plusieurs appareils est patente :

- anurie,
- défaillance cardiaque gauche,
- frottement péricardique,
- neuropathie périphérique sensitivomotrice des membres inférieurs avec importante amyotrophie.
- livedo cutané.

Les reins sont de taille normale sur les tomographies. Le fond d'oei

montre une rétinopathie hypertensive (stade III) et inflammatoire avec la présence de nodules dysoriques. A noter la présence d'un test de Coombs positif.

Une ponction biopsie rénale est faite le 25 mai 1971.

La malade meurt brutalement le 27 mai 1971. L'autopsie permet de rapporter la mort à un infarctus du myocarde.

Au total : chez une femme de 46 ans, installation brutale et simultanée d'une hypertension artérielle sévère et d'une néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale oligoanurique ; atteintes cardiaque, cutanée et neurologique associées. Décès 1 mois après le début clinique des troubles par un infarctus du myocarde.

H I S T O L O G I E

PONCTION BIOPSIE RENALE :

Nécrose corticale totale. Une artère encore visible est remplie d'hématies agglutinées. Il n'y a pas de signes d'angéite.

En immunofluorescence, une fixation de sérum antifibrinogène est importante sur les glomérules et les capillaires.

AUTOPSIE :

Sur les fragments de reins, il y a une nécrose presque complète du parenchyme dans lequel on ne voit plus que des squelettes de tubes :

1° - Dans de très rares zones, les glomérules encore visibles sont rétractés, ischémiques et ne montrent pas de prolifération endocapillaire mais des synéchies floculocapsulaires.

2° - Les lésions artérielles sont considérables à tous les stades atteignant les artères de gros et de moyen calibre presque complètement thrombosées. Il existe une grosse artère très dilatée dont les tuniques sont nécrosées et rompues. La lumière est obstruée par des hématies. Il existe des cellules inflammatoires à la périphérie.

3° - Le tissu interstitiel dans les zones respectées par la nécrose est sclérooedémateux et infiltré de cellules inflammatoires. Les tubes sont atrophiés. Il n'y a pas de cylindres.

L'examen histologique objective en outre de multiples petits infarctus récents du myocarde avec thromboses artérielles.

La thyroïde est normale mais il existe une image d'angéite nécrosante dans le tissu périthyroïdien.

RICH. Paul : 50 ans (cas n° 6)

Hypertension artérielle connue depuis 5 ans ayant atteint 24/14, sans retentissement fonctionnel rénal (dosage de l'urée sanguine à 0,30 g/l quelques mois avant l'hospitalisation).

Le début des troubles est brutal en juin 1971 par un malaise général avec fièvre à 39°, frissons et hématurie macroscopique. Une semaine plus tard, le malade est anurique et le sera tout au long de l'évolution. Il est hospitalisé à NEVERS où on l'épure par dialyse péritonéale.

Il existe une hypertension artérielle à 22 de maxima et des signes cliniques et électriques d'insuffisance ventriculaire gauche. Le fond d'oeil est au stade II avec quelques signes du croisement. Les reins sont gros et symétriques et l'urétéropyélographie rétrograde élimine un obstacle sur les voies excrétrices.

La ponction biopsie rénale permet d'affirmer le diagnostic de périartérite noueuse. On met en évidence des anticorps circulants antimembranes basales par inhibition de l'hémagglutination. Le test de migration leucocytaire en présence de membrane basale est également positif. Il est mis à un traitement par le SOLUPRED (1 mg/kg/jour).

Deux jours plus tard survient un syndrome abdominal aigu : l'intervention trouve deux ulcères du duodénum perforés qui sont suturés.

Le malade décède le 11 juillet, 9 jours après son hospitalisation dans un état hyperthermique avec collapsus rebelle au traitement.

Au total : chez un homme de 50 ans ayant une hypertension artérielle connue depuis 5 ans, hématurie macroscopique fébrile, insuffisance rénale aiguë et décès un mois après le début des troubles par hémorragie digestive.

H I S T O L O G I E

PONCTION BIOPSIE RENALE :

La biopsie rénale affirme le diagnostic de périartérite noueuse :

1° - Les glomérules sont au nombre de quatre. Trois sont le siège d'une prolifération extracapillaire diffuse envahissant tout l'espace urinaire comprimant le floculus ; le quatrième est d'aspect ischémique : floculus rétracté et espace urinaire agrandi.

2° - Au voisinage de ce glomérule, une artère de moyen calibre est le siège d'une nécrose fibrinoïde avec fragmentation de la limitante élastique interne très visible à la coloration de Weigert. Cette artère est entourée d'un granulome polymorphe dans lequel on trouve des éosinophiles. Les tubes sont pour la plupart atrophiés et dédifférenciés, certains contiennent des cylindres hématiques et protéiques.

3° - Le tissu interstitiel est scléreux et infiltré de nombreuses cellules inflammatoires.

L'étude en immunofluorescence sur un fragment contenant de

nombreux glomérules montre une fixation pariétale et linéaire de sérum anti IgG et antifibrinogène sur tous les glomérules et la plupart des artères. Il n'y a pas de fixation avec les sérums anti IgA et IgM mais une fixation peu significative du sérum anti B1C.

Les biopsies cutanées et musculaires ne montrent pas de signes d'angéite aiguë.

AUTOPSIE :

Les reins sont le siège de lésions glomérulaires et vasculaires :

1° - Dans les glomérules, les croissants épithéliaux sont en voie de sclérose. Le floculus est le siège d'une nécrose fibrinoïde importante. Certains floculus sont en voie de sclérose. En outre, on trouve des pains à cacheter.

2° - Les artères de moyen et de petit calibre sont le siège de foyer de nécrose fibrinoïde détruisant les tuniques. Elles sont souvent entourées d'un granulome polymorphe.

Sur une artère, il existe des signes de périartérite noueuse au stade dit "intermédiaire" (mi-aigu - mi-ancien). Les grosses artères sont peu lésées.

3° - Le tissu interstitiel est scléreux et infiltré de façon diffuse par de très nombreuses cellules inflammatoires. Les tubes sont

atrophiés et dédifférenciés contenant, pour certains, des cylindres hématuriques ou protéiques.

Dans la graisse périaurrénalienne, il y a une petite artère qui est le siège d'une angéite aiguë avec quelques cellules inflammatoires à son contact.

Il n'y a pas d'images spécifiques au niveau des poumons, de la rate et du foie.

CAPE. Adam : 66 ans (cas n° 7)

Antécédents de bronchite chronique et d'ulcère de l'estomac en 1943.

Début de la maladie, semble-t-il, en septembre 1970 par une "infection pulmonaire". Pendant tout l'hiver 1970 - 1971, Monsieur Cape. se plaint d'une asthénie progressivement croissante. En avril 1971, apparaissent des myalgies du tronc, un épanchement pleural gauche et des oedèmes des membres inférieurs rapportés à un syndrome néphrotique.

A l'Hôpital TENON, la néphropathie glomérulaire est confirmée

- protéinurie entre 4 et 20 g/jour avec syndrome néphrotique,
- hématurie microscopique (100 000 à 700 000 hématies par minute).

Une insuffisance rénale déjà sévère existe d'emblée (créatinémie à 80 mg/l) et va s'aggraver au cours de l'hospitalisation jusqu'à l'oligoanurie. Les reins sont augmentés de volume. L'hypertension artérielle est très modérée (15/9 en moyenne) avec un fond d'oeil au stade II, sans signes de rétinopathie inflammtoire. L'épanchement pleural est ponctionné deux fois : le liquide est sérohémorragique. Le test de migration leucocytaire en présence de membrane basale est positif mais il n'y a pas d'anticorps circulants. L'artériographie montre des microanévrismes dans le territoire artériel distal du rein gauche.

Monsieur Cape. est apyrétique et le reste de l'examen est normal. Une biopsie musculaire est histologiquement normale. Des séances d'hémodialyse sont entreprises et, sur les données de la biopsie ré-

nale (2 juin 1971), on commence un traitement par PREDNISONE (1,5 mg/kg/jour), IMURAN et CALCIPARINE. Ce traitement sera suivi pendant plus d'un mois et n'aura aucune efficacité.

Actuellement, 21 mois après la première épuration, Monsieur Cape. bénéficie toujours du traitement symptomatique de son insuffisance rénale par hémodialyses périodiques.

Au total : chez un homme de 66 ans, après une période d'asthénie de plusieurs mois, néphropathie glomérulaire avec syndrome néphrotique, hypertension artérielle modérée et insuffisance rénale rapidement progressive et irréversible. Hémodialyses périodiques.

H I S T O L O G I E

PONCTION BIOPSIE RENALE :

Une biopsie rénale est pratiquée le 2 juin 1971 :

1° - Les fragments examinés renferment 15 glomérules. Il existe un prolifération extracapillaire diffuse d'aspect ancien car les croissants sont en voie de fibrose. Les floculus sont presque entièrement scléreux sans que l'on puisse déceler de prolifération.

2° - Les artères sont le siège d'une endartérite avec réduction de lumières. L'une d'entre elles est le siège d'une nécrose fibrinoïde segmentaire avec rupture de la limitante élastique interne et granulome polymorphe périartériel. Certaines cellules envahissent la partie externe de la média en regard de la nécrose.

3° - Les tubes sont dédifférenciés. Il n'y a pas de cylindres. Le tissu interstitiel est très scléreux et renferme des cellules inflammatoires polymorphes.

En immunofluorescence, il y a une fixation des sérums anti IgG et antifibrinogène sur les artères et les glomérules.

DESS. Edmée : 72 ans (cas n° 8)

Pas d'antécédent pathologique notable. En août 1971, apparition brutale :

- de douleurs vives des deux membres inférieurs,
- d'une altération importante de l'état général avec amaigrissement, asthénie et fièvre vers 39°.

Madame Dess. est alors hospitalisée à COCHIN - Service du Professeur SIGUIER où on affirme l'existence d'une multinévrite des membres inférieurs (confirmée par l'électromyogramme) et d'une hypertension artérielle vers 20/11 avec fond d'oeil au stade II sans rétinopathie inflammatoire.

Le diagnostic de périartérite noueuse est évoqué et est confirmé par la biopsie musculaire : angéite aiguë avec nécrose fibrinoïde éosinophile et granulome inflammatoire périartériel.

Au cours de son séjour à l'Hôpital COCHIN, s'installe, ou tout au moins, s'aggrave une insuffisance rénale. L'urée sanguine passe de 0,85 à 3 g/l et la malade devient oligoanurique. La protéinurie est peu importante : inférieure à 2 g/24 heures.

A l'entrée dans le service le ler septembre 1971, l'état de Madame Dess. est très altéré, elle est grabataire. Outre, les atteintes déjà mentionnées, elle a une insuffisance cardiaque globale majeure et des troubles psychiques graves à type de démence.

Le traitement associe dialyse péritonéale et la PREDNISONE

(2 mg/kg/jour). L'état démentiel s'aggrave et la malade meurt le 9 septembre 1971.

Au total : survenue brusque chez une femme de 72 ans, sans antécédent, d'une altération grave de l'état général avec fièvre, multinévrite, hypertension artérielle et néphropathie avec protéinurie minime évoluant en un mois environ vers l'anurie. Décès 6 semaines après le début des troubles dans un tableau de démence et de cachexie.

AUTOPSIE :

Il existe des signes évidents de périartérite noueuse au niveau du parenchyme rénal et dans la graisse périsurrénalienne :

1° - Certains glomérules sont le siège de prolifération endocapillaire et il existe des synéchies floculocapsulaires indiscutables. La plupart des glomérules ont un aspect ischémique : le floculus est plissé, plus ou moins rétracté au pôle vasculaire, l'espace urinaire est agrandi. Enfin, d'autres glomérules sont en voie de sclérose réalisant au maximum quelques images de pains à cacheter récents.

2° - Les lésions artérielles sont considérables atteignant les artères de tous les calibres (gros, moyens et artérioles) et à tous le stades depuis les lésions d'angéite aiguë nécrotique avec granulome jusqu'aux lésions plus anciennes avec sclérose de la média, rupture de la limitante élastique et endartérite fibreuse thrombosante.

3° - Les tubes ne sont pas très lésés, il n'existe pas de cylindres. Le tissu interstitiel est très inflammatoire, infiltré de cel-

lules polymorphes. Il est sclérooedémateux.

Poumons : endartérite non spécifique.

Foie : stéatose très importante. Les espaces portes sont fibreux sans angéite spécifique.

C O M M E N T A I R E S

I - LA SYMPTOMATOLOGIE RENALE (Tableau n° 1) :

1° - Dans tous les cas, sauf un, il y a une protéinurie supérieure à 2 g/24 heures ou une hématurie microscopique ou macroscopique :

- 4 fois, ces 2 signes étaient associés et une fois la protéinurie élevée n'était pas accompagnée d'une hématurie. Chez ces 5 malades, on pouvait donc affirmer, sur ces seules données, l'existence d'une néphropathie glomérulaire,

- un syndrome néphrotique a été observé 3 fois,

- 2 fois, l'hématurie microscopique accompagnait une protéinurie minime,

- enfin, dans le dernier cas, il s'agissait d'emblée d'une anurie.

2° - 7 fois sur 8, les reins gros ou normaux sur les tomographies ou l'urographie intraveineuse permettaient d'affirmer presque certainement le caractère aigu ou récent de la néphropathie. Une fois, l'existence de reins petits et bosselés au cours d'une néphropathie glomérulaire aiguë a fait évoquer des lésions ischémiques du parenchyme avant l'examen histologique.

3° - 6 malades sur 8 étaient oligoanuriques. L'intervalle séparant le début clinique de la maladie et l'oligoanurie a été de 7 à 75 jours.

4° - 3 fois sur 8, c'est la symptomatologie rénale qui a révélé la maladie : hématurie macroscopique une fois, syndrome de néphropathie glomérulaire 2 fois.

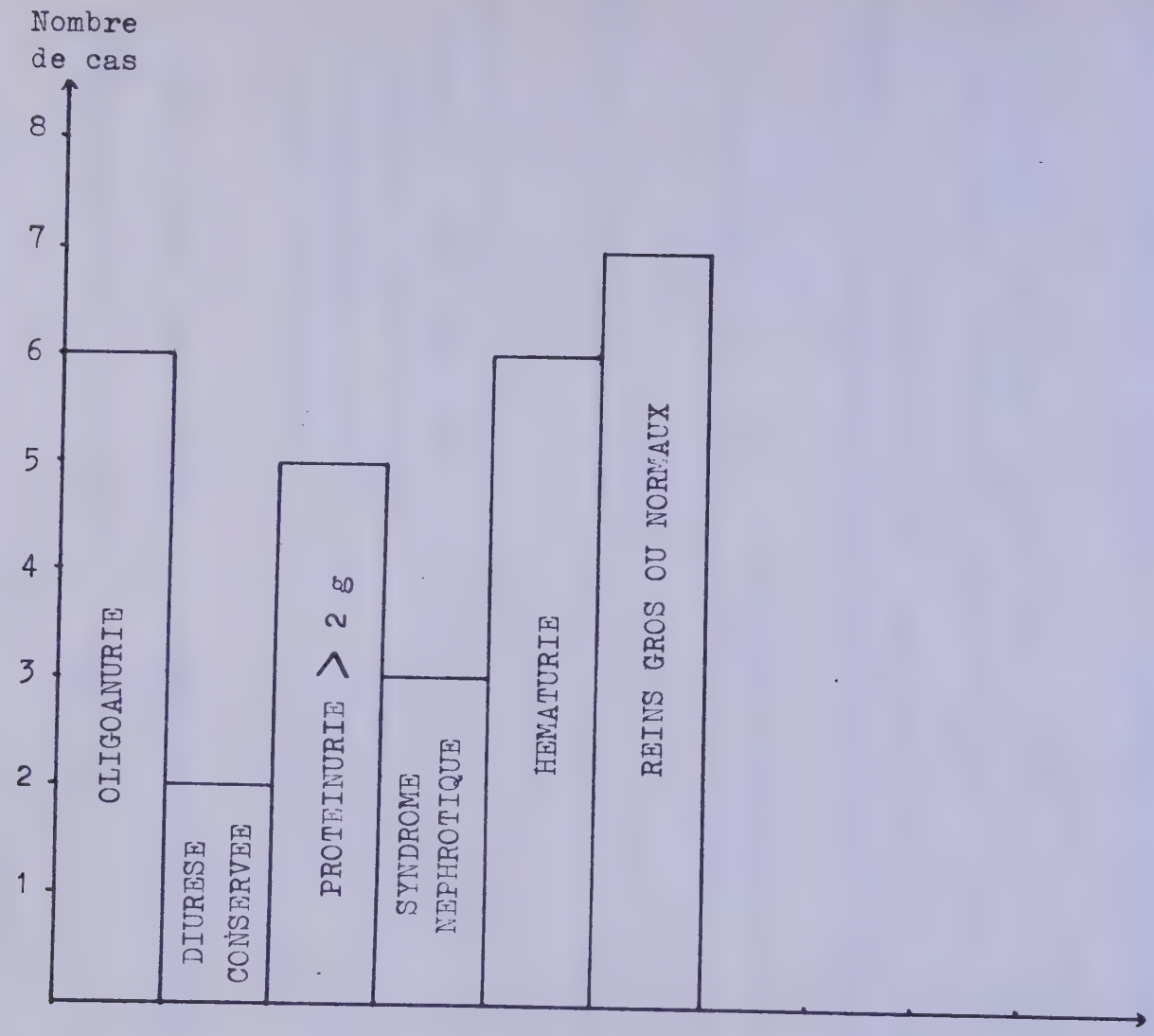


Tableau n° 1 : Symtomatologie rénale

II - LA SYMPTOMATOLOGIE EXTRARENALE est riche au cours de cette maladie "générale" (Tableau n° 2) :

Les signes les plus fréquents sont dans l'ordre décroissant :

1° - L'hypertension artérielle est retrouvée constamment (8 cas sur 8).

Cependant, nous avons distingué les hypertensions modérés (rétinopathie au stade I ou II, pression diastolique inférieure ou égale à 12 cm de mercure) et les hypertensions sévères (rétinopathie au stade III ou IV, pression diastolique supérieure à 12 cm de mercure). Les hypertensions modérées sont bien plus fréquentes, dans notre expériences (6 fois sur 8).

2° - La fièvre : 6 fois sur 8, sans caractère particulier, souvent prolongée pendant plusieurs semaines.

Elle s'accompagne constamment d'une franche augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire.

3° - Les douleurs des membres (myalgies, athralgies) et l'amyotrophie ont été retrouvées chez 5 de nos 8 malades.

Pour 3 d'entre eux, amyotrophie et myalgies ont été assez rapidement progressives pour entrainer un véritable état de cachexie douloureuse impressionnante.

4° - L'insuffisance cardiaque (4 fois sur 8) est globale une fois, ventriculaire gauche 3 fois.

Il est difficile de faire la part dans son détermination de l'hypertension artérielle et des lésions ischémiques myocardiques.

5° - La rétinopathie inflammatoire est définie par l'existence de

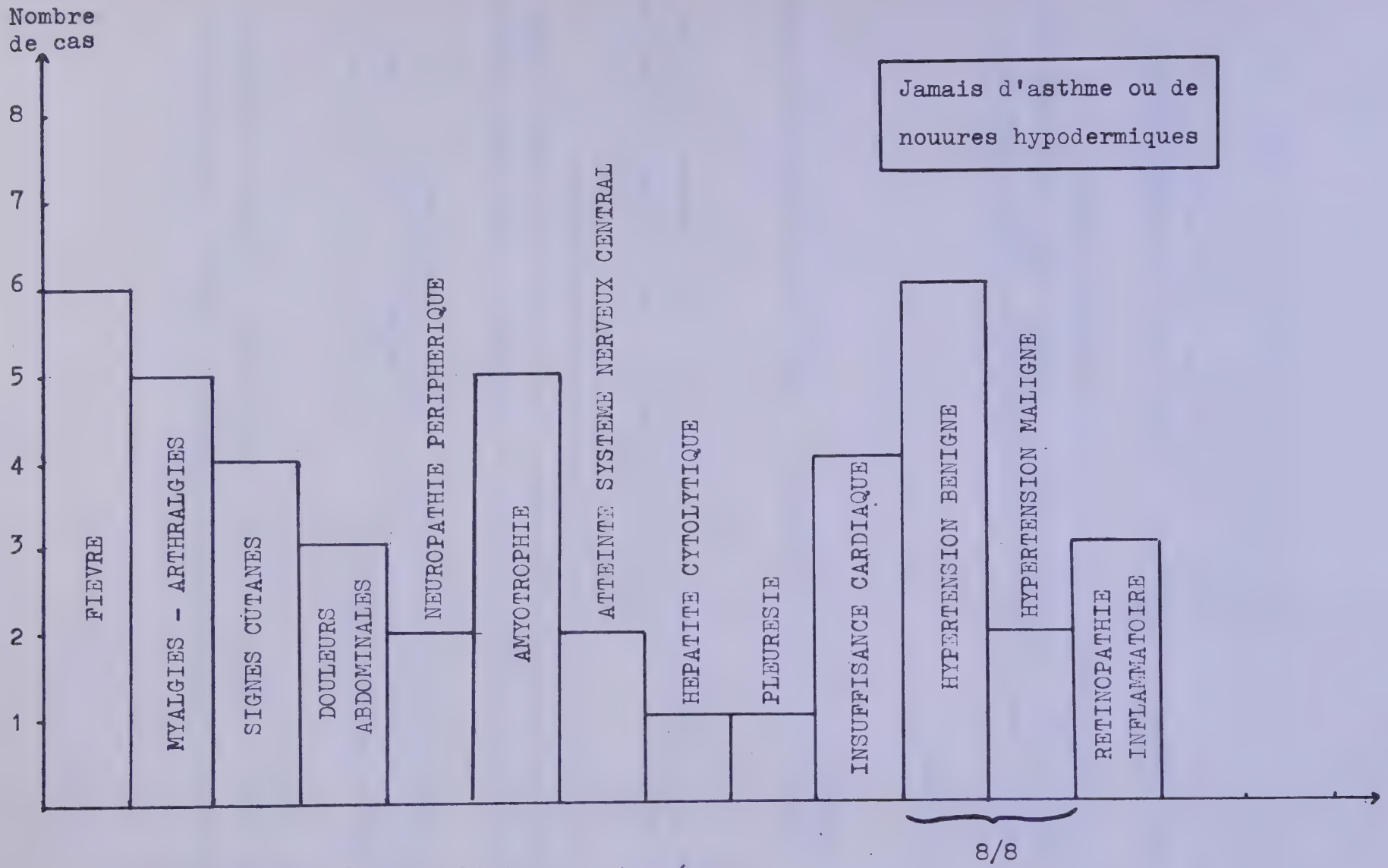


Tableau n° 2 : Signes cliniques extrarénaux

nodules dysoriques ou d'un décollement de la rétine. 3 de nos malades en étaient atteints, 2 d'entre aux avaient une hypertension artérielle sévère.

6° - Les douleurs abdominales ont été trouvées 3 fois sur 8 mais elles sont d'origine diverse : rupture spontanée du rein, rupture d'un anévrisme hépatique, douleurs précédant un méléna.

7° - Une multinévrite est certaine seulement 2 fois, sensitivo-motrice, particulièrement douloureuse. Elle atteint les membres inférieurs et s'accompagne d'une très importante amyotrophie.

8° - L'asthme et les nouures hypodermiques sur le trajet d'artères qui sont des signes classiques de la périartérite noueuse n'ont jamais été trouvés dans notre service.

9° - La symptomatologie extrarénale a été révélatrice de la périartérite noueuse 5 fois sur 8.

III - LES ANTECEDENTS :

1° - Un seul malade avait un antécédent pathologique notable ancien : hypertension artérielle dont la maxima avait été trouvée plusieurs fois supérieure à 20 cm de mercure depuis 5 ans.

2° - Les antécédents récents : il faut noter une angine fébrile précédant de un jour à un mois la découverte de la maladie chez 4 de nos 8 malades. De notre enquête, on ne peut tirer aucun argument en faveur d'une étiologie toxique ou médicamenteuse quelconque.

IV - LES FORMES CLINIQUES DE LA PERIARTERITE NOUEUSE UREMIQUE :

1° - La symptomatologie rénale est le plus souvent (6 fois sur 8) celle :

- d'une néphropathie glomérulaire subaiguë évoluant rapidement, en quelques semaines ou mois, vers l'insuffisance rénale majeure. 3 fois sur 4, la maladie s'est révélée au décours d'une angine fébrile et a pu faire discuter le diagnostic de glomérulonéphrite aiguë post streptococcique,

2° - chez 2 de ces 6 malades, l'association des signes extrarénaux a fait évoquer un purpura rhumatoïde de l'adulte jeune (17 et 26 ans atypique cependant par la sévérité de l'atteinte rénale et l'hypertension artérielle,

3° - les deux autres cas ne sont pas aisément étiquetables cliniquement :

- anurie et hypertension artérielle apparues au décours d'une hématurie macroscopique fébrile sans cause urologique,

- atteinte massive de l'état général avec multinévrite, hypertension artérielle et néphropathie anurique inclassable sur les seules données cliniques,

4° - Finalement, on doit souligner surtout deux élément qui doivent orienter l'enquête étiologique ;

- l'existence d'une hypertension artérielle,
- la présence d'un ou plusieurs signes d'atteinte d'autres organes que le rein.

V - LE DIAGNOSTIC DE PERIARTERITE NOUEUSE A ETE FAIT SIX FOIS SUR HUIT DU VIVANT DU MALADE grâce aux examens histologiques :

4 fois par la ponction biopsie rénale et 2 fois par biopsie cutanée ou musculaire. 2 fois, le diagnostic n'a pu être affirmé qu'à l'autopsie.

Ainsi, l'atteinte rénale spécifique n'a été affirmée formellement qu'à l'autopsie dans 4 cas sur 8. Ceci tient certainement au caractère irrégulier et segmentaire de l'atteinte artérielle, la ponction biopsie rénale pouvant passer à côté d'une lésions caractéristique. Ainsi, une fois l'atteinte rénale a été trouvée qu'après de multiples coupes du bloc histologique.

VI - L'EXAMEN HISTOLOGIQUE EST TOUJOURS INDISPENSABLE POUR PORTER LE DIAGNOSTIC DE PERIARTERITE NOUEUSE ET D'ATTEINTE RENALE SPECIFIQUE :

1° - Les lésions artérielles sont seules spécifiques de la périartérite noueuse : elles sont, dans le reins, analogues à celles que l'on trouve dans les autres organes.

La maladie touche surtout les artères musculaires de moyen calibre. Elle peut atteindre cependant, selon les cas, les artères de petit calibre et les artérioles ou, inversement, les gros troncs avec, dans ce cas, formation d'anévrismes. La lésion est segmentaire et nodulaire. Elle peut avoir deux aspects : aigu ou cicatriciel:

- dans sa forme aiguë, il y a une nécrose fibrinoïde de la partie interne de la média détruisant la limitante élastique interne, envahissant l' intima thrombosant parfois la lumière. A cette nécrose, s'associe un granulome périartériel polymorphe envahissant l'adventice et parfois la zône externe de la média,

- dans sa forme cicatricielle, la média est sclérosée, atrophique. Il y a une endartérite fibreuse de l'intima si importante parfois qu'elle thrombose la lumière artérielle. La limitante élastique interne est fragmentée. L'adventice est scléreuse. A ce stade, le granulome périartériel a disparu.

Les lésions aiguës et cicatricielles peuvent être isolées ou associées réalisant alors des aspects intermédiaires. Tout cela traduit l'existence des stades successifs de la maladie quelle que soit son allure évolutive clinique.

2 types de lésions glomérulaires sont décrites :

- soit prolifération cellulaire diffuse extracapillaire associée ou non à une prolifération endocapillaire,

- soit lésions ischémiques : les parois glomérulaires subissent une sclérose sans prolifération. Le floculus paraît rétracté.

2° - Les résultats des examens histologiques de notre série révèlent une corrélation entre le calibre des vaisseaux lésés et le type des lésions glomérulaires (Tableaux n° 3 et 4) :

a) 3 malades (n° 3, 5, 8) avaient des lésions des gros troncs artériels isolées ou associées dans un cas à une atteinte des petits vaisseaux. Chaque fois, l'atteinte glomérulaire était de type ischémique, non proliférative. 2 d'entr'eux ont une nécrose corticale.

b) Les 5 autres avaient des lésions des artères de moyen et petit calibre et des artérioles.

Chaque fois, les lésions glomérulaires étaient du type "prolifération extracapillaire diffuse".

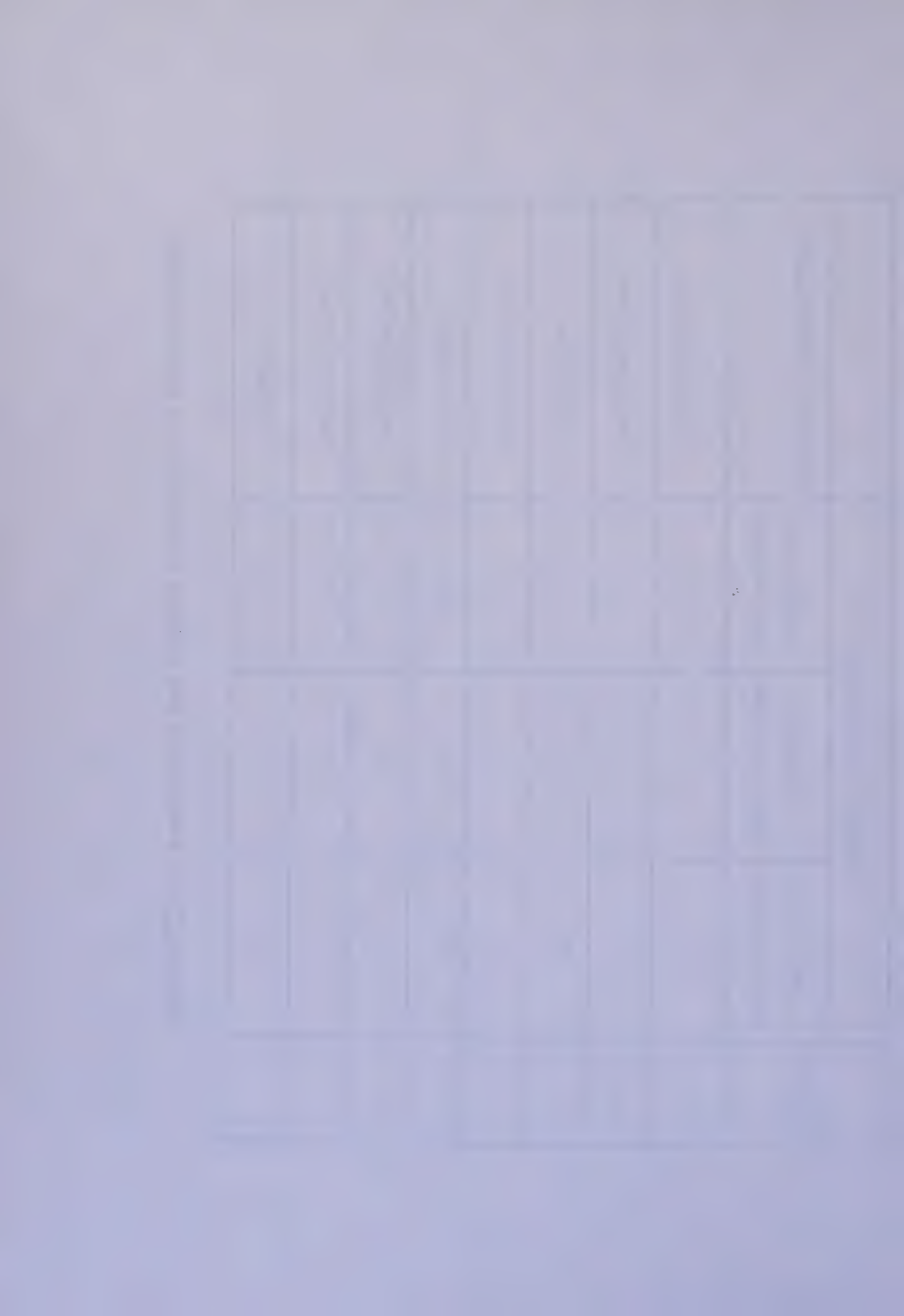
MALADE	FONCTION RENALE	LESIONS GLOMERULAIRES	LESIONS ARTERIELLES	LESIONS TUBULOINTERSTITIELLES
2	Créat. : 90	Prolifération épithéliale diffuse	UNE image d'angéite nécrotique	Massives, scléroinflammatoires
3	ANURIE	N E C R O S E C O R T I C A L E		
4	Créat. : 25	Prolifération épithéliale diffuse	UNE image d'angéite aiguë	Massives, scléroinflammatoires
5	ANURIE	N E C R O S E C O R T I C A L E		
6	ANURIE	Prolifération épithéliale diffuse	UNE image d'angéite aiguë	Massives, scléroinflammatoires
7	ANURIE	3/4 sclérose complète 1/4 croissants en voie de sclérose	Angéite aiguë + endartérite	Altérations massives

Créat. : créatininémie en milligrammes par litre

Tableau n° 3 : Données de la biopsie rénale

	LESIONS D'ANGEITE			
MALADE	Artères de petit calibre	Artères de moyen calibre	Artères de gros calibre	LESIONS GLOMERULAIRES
1	+	+	0	Prolifératives
2	+	+	0	Prolifératives
3	0	0	+	Ischémiques
4	+	+	0	Prolifératives
5	0	0	+	Ischémiques
6	+	+	0	Prolifératives
7	+	+	0	Prolifératives
8	+	+	+	Ischémiques

Tableau n° 4 : Association des lésions artérielles et glomérulaires



3° - L'évolution des lésions histologiques (Tableau n° 5) peut être affirmée chez 3 malades (n° 2, 4, 6) en comparant les données de la biopsie rénale et de l'autopsie.

Les délais séparant la biopsie et l'autopsie ont été de 15 jours - 1 mois et 5 mois. Dans les 3 cas, les lésions glomérulaires aiguës récentes et très prolifératives sur la biopsie sont beaucoup plus ou même totalement scléreuses sur l'autopsie avec même de nombreux pains à cacheter. Cette sclérose est particulièrement rapide puisqu'elle peut s'installer en 15 jours (cas n° 6).

a) Le calibre des artères atteintes peut varier d'un organe à l'autre. Ainsi, l'un de nos malades (n° 4) avait une atteinte des petites artères rénales et des gros troncs intrahépatiques avec anévrismes multiples de grande taille.

b) Aucune corrélation anatomoclinique nette n'a pu être trouvée entre les signes histologiques et la symptomatologie rénale, qu'il s'agisse du degré de l'insuffisance rénale (anurie ou diurèse conservée) et de sa rapidité d'installation et de progression, ou de l'importance de la protéinurie. Ceci est vrai pour les lésions vasculaires, glomérulaires et tubulointerstitielles. Ces derniers étant dans tous les cas, sans exception, majeures.

VII - DES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES ont été découvertes chez plusieurs de nos malades :

1° - Une cryoglobulinémie existe chez 2 de nos malades qui avaient tous d'eux des signes cutanés : livedo ou purpura. La cryoglobuline

CAS	P. B. R.	AUTOPSIE
N° 2	Prolifération épithéliale aiguë	(1 mois*) Sclérose de tous les croissants et hyalinose complète de nombreux glomérules
N° 4	Prolifération épithéliale aiguë	(5 mois*) Sclérose de tous les croissants
N° 6	Prolifération épithéliale aiguë	(1 mois*) Sclérose de tous les croissants

P. B. R. : ponction biopsie rénale

* : intervalle séparant la ponction biopsie rénale et l'autopsie

Tableau n° 5 : Evolution des lésions glomérulaires

était une fois composée d'IgG, l'autre fois mixte (IgG, IgA, IgM).

2° - Une immunité anti-membrane basale glomérulaire existe chez deux malades :

L'un d'entr'eux (n° 6) a, à la fois, des anticorps circulants (mis en évidence par inhibition de l'hémagglutination) et un test de migration leucocytaire positif. Ce malade a, en immunofluorescence, une fixation linéaire d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire.

L'autre (n° 7) a seulement un test de migration leucocytaire positif, mais pas d'anticorps circulants. Il a une fixation pariétale granuleuse du sérum anti IgG.

3° - L'existence d'une infection streptococcique peut être affirmée chez un malade (n° 3) sur l'ascension progressive à des taux très élevés des antistreptolysines.

4° - Les anomalies du complément, par contre, sont inconstantes et variables.

5° - Enfin, une malade avait un test de Coombs positif, sans hémolyse avérée (anticorps de type IgG, IgM, Complément).

VIII - LES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES :

1° - L'éosinophilie (supérieure à 5 %) existe 3 fois à l'examen au cours de l'évolution de la maladie.

2° - Des produits de dégradation de la fibrine ont été trouvés 5 fois sur 6 à des taux modérément élevés. Il n'y avait aucun signe

associé de coagulation intravasculaire disséminée : jamais de thrombopénie, d'hypofibrinogénémie, ni de chute du facteur V. Chez 5 malades sur 5, l'étude en immunofluorescence a montré la fixation du sérum antifibrinogène sur les glomérules et les artères.

3° - Nous n'avons jamais trouvé d'hémolyse, l'anémie pouvant toujours s'expliquer par l'insuffisance rénale ou une spoliation sanguine associée. Une fois, des schizocytes ont été découverts.

IX - DES ARTERIOGRAPHIES ont été faites chez deux malades :

N° 7 : l' aortographie globale et la sélective du rein gauche ont mis en évidence un petit anévrisme d'une artère rénale interlobulaire et d'une petite artère intrahépatique.

N° 4 : une étude extensive (aortographie globale, sélective rénale droite, coeliaque et mésentérique) a révélé l'existence d'ectasies d'artères lobaires médiorénales et polaires supérieures et inférieures d'une part et, d'autre part, de lésions anévrismales majeures du foie.

X - L'EVOLUTION ET LE TRAITEMENT DE LA PERIARTERITE NOUEUSE UREMIQUE :

1° - Le pronostic très sévère de cette affection, pour tous les auteurs, est confirmé par notre série.

En effet, 7 de nos 8 malades sont morts après une durée d'évolution de la maladie de 1 à 6 mois. Le huitième est en hémodialyse périodique et bien portant 21 mois après le début de sa maladie.

2° - Causes de la mort :

a) 2 malades sont morts des conséquences de l'insuffisance rénale aiguë après arrêt des épurations extrarénales.

b) L'un d'hémorragies digestives par ulcères aigus. La responsabilité des corticoïdes est probable.

c) BOUC. (n° 3) est décédé d'hémorragies diffuses et très abondantes, en rapport avec des troubles de la coagulation par grande insuffisance hépatocellulaire.

d) GUIL. (n° 5) a fait plusieurs infarctus de myocarde (lésions spécifiques de la périartérite noueuse à l'autopsie) entrainant sa mort subite.

e) GOMB. (n° 4) est mort de la rupture brutale d'un anévrisme intrahépatique.

f) DESS. (n° 8) est décédée dans un tableau de démence profonde avec cachexie rapidement progressive.

3° - A noter que chez un malade, c'est d'emblée une complication aiguë qui a révélé la maladie : rupture spontanée du rein.

4° - Le traitement :

a) Toutes les tentatives à visée étiopathogénique se sont soldées par un échec en ce sens que la fonction rénale ne s'est jamais améliorée qu'il s'agisse des corticoïdes, employés chez nos 8 malades des immunodépresseurs (AZIATHIOPRINE : 3 malades, CHLORAMINOPHENE : 1 malade) ou des anticoagulants (HEPARINE : 4 malades).

- 1 fois (GOMB.), la PREDNISONE a semblé améliorer l'état général mais elle s'est révélée inefficace, en association avec l'HEPARINE et le CHLORAMINOPHENE pendant 4 mois, sur l'évolution de la néphropathie.

- 1 fois (RICH.), la PREDNISONE est probablement responsable de la mort par ulcères aigus.

b) Les hypotenseurs ont régulièrement permis de ramener sans difficulté la tension artérielles à des chiffres normaux ou voisins de la normale (ALPHA-METHYL DOPA et HYDRALAZINE).

c) Le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale (par hémodialyse ou dialyse péritonéale) a bénéficié à 6 de nos 8 malades, dont 5 sont morts de complications extrarénales de la maladie. Le dernier est en hémodialyse périodique sans aucun traitement médicamenteux (n° 7).

DISCUSSION

I - LA PERIARTERITE NOUEUSE PARMI LES AUTRES NEPHROPATHIES VASCULAIRES AIGUES :

Les néphropathies vasculaires aiguës ne sont pas rares dans un centre de réanimation rénale. 25 cas ont été observés pendant les 3 dernières années à TENON (1) parmi lesquelles 9 périartérites noueuses, 1 angéite nécrotique, 10 néphroangiosclérose malignes et 5 microangiopathies thrombotiques.

Les points communs aux néphropathies vasculaires, prises dans dans leur ensemble sont d'ordre clinique et histologique : le diagnostic est évoqué en présence d'une insuffisance rénale aiguë, ou récente, et rapidement progressive accompagnée de l'un ou des deux signes suivants : hypertension artérielle (non expliquée par une hyperhydratation extracellulaire iatrogène), lésions rétiniennes inflammatoires (nodules dysoriques, décollement de la rétine). La confirmation est histologique par la découverte de lésions artérielles majeures.

Des différences essentielles séparent cependant la périartérite noueuse d'une part et les autres néphropathies vasculaires d'autre part. Cliniquement, c'est avant tout l'existence d'une anémie hémolytique microangiopathique avec réticulocytose très élevée et présence de schizocytes nombreux qui fait l'originalité des néphroangiosclérose malignes et des microangiopathies thrombotiques. Cette anomalie hématologique n'existe pas au cours de la périartérite noueuse qui s'accompagne, par contre, d'une symptomatologie extrarénale plus riche. Histologiquement, les lésions glomérulaires de la microangiopathie thrombotique et de la néphroangiosclérose ne sont jamais proliférative d'une part et, d'autre part, il n'existe jamais de granulome périartériel.

L'indication de la biopsie rénale doit évidemment être soigneusement pesée au cours d'une insuffisance rénale aiguë avec hypertension artérielle (2). Cependant, nous n'avons jamais observé d'accident sévère après cet examen, outre qu'un bilan complet de l'hémostase a toujours été fait au préalable, la pression artérielle a été ramenée à la normale avant la biopsie (en général par l'association ALPHA-METHYL DCPA et HYDRALAZINE intramusculaire). La ponction biopsie rénale a été indiquée devant une insuffisance rénale aiguë

- inexpliquée par une cause toxique, infectieuse, circulatoire ou obstructive,
- accompagnée d'un ou plusieurs des signes suivants : hypertension artérielle, rétinopathie inflammatoire, protéinurie importante.

Des coupes multiples du bloc sont souvent nécessaires pour découvrir une lésion typique d'angéite aiguë étant donné le caractère nodulaire de l'atteinte. Une seule image suffit au diagnostic.

II - LA FREQUENCE D'UNE INSUFFISANCE RENALE MAJEURE au cours de la périartérite noueuse et dans le cadre même des atteintes rénales de cette maladie ne peut être appréciée que sur de grandes séries de malades, vus en dehors du service de néphrologie :

1° - L'étude plus importante publiée à notre connaissance est celle de FROHNERT et SHEPS (3) portant sur 130 malades hospitalisés à la Mayo Clinic entre 1946 et 1962. 15 % des malades non traités par les corticoïdes et 5 % des malades traités avaient une urée sanguine supérieure à 0,80 g/l. 83 % des malades non traités et 69 % des malades traités avaient des "anomalies urinaires" (hématurie, protéinurie, cylindrurie). Il n'y a pas de documents histologiques. L'existence d'une atteinte rénale sévère assombrit le pronostic, la morta-

lité dans les premiers mois de la maladie étant alors nettement plus élevée que celle des autres sujets traités de la même façon par les corticoïdes.

2° - La fréquence des formes rénales majeures de la périartérite ne doit pas être sous-estimée. 25 cas en ont été observés en 10 ans dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital NECKER (4) : 11 se présentaient comme une glomérulonéphrite sévère et d'évolution rapide vers la mort en quelques semaines, 9 comme une anurie immédiate.

III - LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES LESIONS RENALES :

1° - Nos constatations s'accordent, pour leur plus grande part, avec celles de DAVSON, BALL et PLATT (5) qui ont décrit deux formes rénales de la périartérite noueuse : l'une dite macroscopique se traduit par l'atteinte des gros troncs vasculaires avec anévrismes artériels et glomérules normaux, l'autre dite microscopique caractérisée par des lésions artériolaires et une glomérulonéphrite proliférative extracapillaire.

5 de nos 8 malades répondent bien à la forme microscopique. Les 3 autres peuvent être rapprochés de la forme macroscopique. Cependant, l'atteinte des gros troncs artériels est associée à celle des plus petits vaisseaux dans un cas et, surtout, les glomérules ne sont jamais normaux, mais toujours ischémiques, rétractés, parfois en voie de hyalinose complète. 2 des malades ont un aspect de nécrose corticale à la ponction biopsie rénale. La différence essentielle avec la forme microscopique est l'absence de lésions prolifératives du glomérule.

KLEINKNECHT étudiant 25 cas de périartérite noueuse à forme rénale majeure constate aussi que la majorité d'entr'eux répond à

la classification de DAVSON. A noter que, dans un cas au moins (n° 4) on peut affirmer l'association de lésions de petites artères dans le rein et de grosses artères avec anévrismes dans un autre organe (le foie) grâce à l'artériographie.

Enfin, l'atteinte scléroinflammatoire du tissu interstitiel est massive dans nos 8 cas comme dans la majorité de ceux de KLEINKNECHT et dans les 4 cas de LADEFOGED et coll (6).

2° - L'absence de corrélation anatomoclinique est frappante dans notre service :

Un exemple en est donné par les malades 3 et 4 dont la maladie s'est révélée par un tableau clinique de purpura rhumatoïde avec néphropathie glomérulaire rapidement progressive. L'un d'eux avait la forme microscopique de la maladie, l'autre la forme macroscopique.

De même, la rapidité d'installataion de l'anurie est indépendante du type histologique.

Nous ne pouvons donc souscrire sur ce plan aux conclusions de DAVSON et coll pour qui l'atteinte macroscopique irait de pair avec une hypertension (présente chez tous nos malades) et une néphropathie immédiatement anurique, et l'atteinte microscopique avec une glomérulonéphrite d'évolution subaiguë rarement accompagnée d'hypertension artérielle. On doit souligner cependant qu'un syndrome néphrotique est toujours associé à une forme microscopique rénale de la maladie.

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS RENALES DE LA PERIARTERITE NOUEUSE :

L'existence constante de lésions artérielles ou artériolaires considérables associées à l'hypertension artérielle, les anomalies immunologiques , en particulier cryoglobulinémie et dépôts d'IgG sur

les membranes basales, la fréquence des dépôts de fibrine dans les vaisseaux ou le glomérule, amenant à discuter 4 facteurs dans le déterminisme de la néphropathie : l'ischémie et l'hypertension artérielle, le conflit immunitaire et la coagulation intravasculaire.

1° - L'ischémie rénale et l'hypertension :

a) Les lésions rénales provoquées par l'ischémie ont toujours été étudiées au cours de l'hypertension artérielle, aussi bien chez l'homme qu'expérimentalement, sauf par SHEEHAN et DAVIS (7). Ceux-ci ont démontré que l'ischémie pouvait, dans certaines conditions, être à l'origine d'une prolifération des cellules épithéliales du glomérule. Le modèle expérimental utilisé par SHEEHAN et DAVIS est le suivant : clampage artériel complet pendant 1 à 2 heures puis levée complète du clamp. Les lésions glomérulaires de cette "ischémie rénale avec bonne recirculation" sont les suivantes. Sucessivement :

- dans les premières heures : dilatation des capillaires et formation de quelques thrombus fibreux, parfois nécrose du floculus avec thrombose massive, parfois formation d'anévrismes capillaires,

- dans les jours suivants : la nécrose des glomérules les plus sévérement atteints se complète tandis qu'une prolifération épithéliale intense survient régulièrement dans les glomérules moins gravement lésés dans les premières heures suivant l'ischémie. Au voisinage d'un anévrisme capillaire, la prolifération épithéliale est généralement très importante et remplit l'espace urinaire pour former un "croissant". La prolifération endothéliale est toujours très modérée quand elle existe.

b) Les lésions glomérulaires de l'hypertension artérielle sont

rapportées à l'ischémie (1, 8, 9, 10, 11) :

Celles-ci ont été étudiées en pathologie humaine et expérimentale. Ces lésions sont l'épaississement et le plissement des parois capillaires et de la capsule de Bowmann, la réduction des lumières du floculus, la raréfaction des noyaux du floculus qui est rétracté, pauvre en cellules. L'espace urinaire est agrandi, il peut être comblé par de la substance hyaline. Finalement, l'aboutissement du processus est la hyalinose complète du glomérule. D'autres altérations glomérulaires sont décrites (12) : prolifération des cellules intercapillaires mésangiales, dépôts de fibrine à l'intérieur de ces cellules dans la membrane basale elle-même et dans l'espace urinaire.

De plus, l'hypertension artérielle aggrave les lésions artérielles et glomérulaires aiguës de la maladie sérique aiguë (13, 14).

2° - Le conflit immunitaire :

a) Les glomérulonéphrites expérimentales par injection de sérum néphrotoxique (MASUGI) ou par injections répétées de membranes basales (néphrite auto-immune de STEBLAY) sont caractérisées par l'association de lésions prolifératives endo et extracapillaires et d'un dépôt linéaire d'IgG sur la membrane basale (15).

Dans l'une et l'autre de ces néphropathies expérimentales, la prolifération est purement endocapillaire (endothéliale et mésangiale) dans les formes les moins sévères qui évoluent spontanément vers la guérison.

Les formes les plus graves entrainant une glomérulonéphrite rapidement progressive avec insuffisance rénale mortelle sont, au contraire, caractérisées par la présence de croissants épithéliaux

au sein desquels l'immunofluorescence a démontré la présence de dépôts de fibrine. Il n'y a pas de lésions vasculaires notables.

b) Une autre néphrite expérimentale survient au cours de la maladie sérique aiguë. Dans ce cas, l'anticorps (IgG) n'est pas dirigé contre les constituants du glomérule. La maladie est provoquée par l'injection unique, et en grande quantité, d'un antigène étranger. L'anticorps formé par l'animal contre cet antigène aboutit à la formation de complexes immuns circulants qui vont se fixer sur la membrane basale. Les lésions glomérulaires consistent en une prolifération purement endocapillaire avec dépôts granuleux d'IgG. Des lésions d'angéîte nécrotique existent. Dans les cas les plus sévères, des dépôts de fibrine intracapillaire peuvent être vus.

3° - La coagulation intravasculaire :

En pathologie humaine et expérimentale, la prolifération extracapillaire diffuse (croissants épithéliaux) est quasi constamment associée à celle de dépôts de fibrine.

D'autre part, l'anticoagulation (16, 17) prévient complètement cette prolifération et le dépôt de fibrine sans influencer le processus immunologique sous-jacent au cours de la néphrite de Masugi.

L'hypothèse retenue est la suivante : le conflit antigène-anticorps local déclenche un processus local de coagulation lui-même responsable d'une réaction inflammatoire proliférative secondaire.

4° - Aucune conclusion concernant la pathogénie des lésions rénales de la périartérite noueuse ne peut être tirée des données cli-

niques et expérimentales :

a) L'ischémie est certainement toujours présente si on juge par l'intensité des lésions artérielles et artériolaires intrarénales.

b) L'hypertension artérielle ne joue probablement qu'un rôle secondaire : seulement, 2 de nos malades sur 8 avaient une hypertension artérielle sévère avec lésions maheures du fond d'oeil, caractéristiques de son caractère malin et constantes au cours de la néphroangiosclérose maligne. De même, pour KLEINKNECHT, l'hypertension artérielle est inconstante et le plus souvent modérée.

c) La preuve d'un conflit immunitaire localisé dans le rein n'a pu être apporté au cours de néphropathies qu'au cours des dernières années grâce à l'application des méthodes d'immunofluorescence Chez 3 de nos malades, l'existence d'un dépôt d'IgG le long de la membrane basale est suggestive d'un conflit de ce type. Pour l'un d'entr'eux (n° 6), la réalité de mécanisme et sa pathogénicité peuvent être affirmés sur l'association à un dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale d'anticorps antimembrane basale circulants et de dépôts de complément. La prolifération extracapillaire accompagnant ces anomalies impose le rapprochement avec la néphrite auto-immune expérimentale. (Tableau n° 6).

Une fixation linéaire d'IgG a été décrite au cours de glomérulonéphrites d'évolution subaiguë (18, 19, 20, 21) et deux fois seulement à notre connaissance au cours d'une périartérite noueuse (19, 22). Dans l'un de ces cas (18), la morphologie normale des glomérules en microscopie optique et l'absence de fixation de complément fait doûter du caractère pathogène de la localisation intrarénale d'IgG.

NOM	TYPE HISTOLOGIQUE	Fib	IgG	BlC
BINE.	Microscopique	+	0	0
RICH.	Microscopique	+	+ Linéaire	+
GOMB.	Microscopique	+	+ Granuleux	+
CAPE.	Microscopique	+	+ Granuleux	0
GUIL.	Macroscopique	+	0	0

Fib : fixation de sérum antifibrinogène
IgG : fixation de sérum antiimmunoglobuline G
BlC : fixation de sérum anticomplément

Tableau n° 6 : Résultat de l'étude en immunofluorescence des glomérules

Des anticorps antimembrane basale circulants ont été découverts dans le sérum de sujets atteints de néphropathies vasculaires aiguës (20). L'absence de dépôts d'immunoglobulines et de complément dans ces cas amène les auteurs à suggérer que la production d'anticorps est la conséquence des lésions glomérulaires induites par l'angéite.

Chez les 2 autres, la fixation granuleuse d'IgG associée une fois à de gros dépôts de complément (n° 4) évoque un dépôt d'immuncomplexes circulants comme au cours de la maladie sérique aiguë, d'autant que celle-ci comporte des lésions d'angéite aiguë associées à la glomérulonéphrite. Dans cette hypothèse, divers antigènes ont été rendus responsables de l'initiation d'un conflit immunitaire au cours de la périartérite noueuse : des médicaments tels que les sulfamides (23), les thiazides (24), la guanethidine (25) ou des sérums ou vaccins (23). Récemment, les amphétamines (26) ont été incriminées.

En fait, dans la plupart des cas, la preuve formelle de la responsabilité du médicament ne peut être apportée en particulier parcequ'on n'a pas la certitude de la prise du produit avant l'apparition des premiers symptomes de la maladie.

Récemment, plusieurs auteurs (27, 28) ont remarqué la fréquence de l'Antigène Australia au cours de la périartérite noueuse. La présence de l'Antigène Australia, d'immunoglobulines et de complément a été prouvée dans la paroi de vaisseaux lésés. Cependant, PRINCE et TREPO (29) mettent en doûte le rôle pathogène de l'Antigèna Australia : les malades qu'ils ont étudiés ont, en effet, soit l'antigène, soit l'anticorps mais aucun d'entr'eux n'a d'immuns-complexes en circulation. Nous-mêmes, n'avons jamais trouvé l'Antigène

Australia chez nos malades et l'étude de leurs antécédents récents ne permet pas de retenir la responsabilité d'un quelconque médicament.

Le seul fait à retenir est la certitude d'une infection streptococcique chez l'un d'entr'eux (n° 4).

En fait, nous ignorons tout de l'étiologie de la périartérite noueuse. Le rôle joué dans le déclenchement des lésions rénales actuelles et glomérulaires par l'hypertension artérielle, un conflit immunitaire (par auto-immunité ou dépôts de complexes), l'ischémie et la coagulation intravasculaire, reste à établir.

V - LE CARACTERE IRREVERSIBLE DE L'INSUFFISANCE RENALE ET LA RAPIDITE D'EVOLUTION HISTOLOGIQUE VERS LA SCLEROSE :

L'irréversibilité de l'insuffisance rénale aiguë de la périartérite noueuse, constante pour nous, est également signalée par KLEINKNECHT dont un seul malade a vu ses fonctions rénales s'améliorer en coïncidence avec le traitement corticoïde. Il en est de même pour LADEFOGED et coll (6), ROSE et SPENCER (30), HARRISON et coll (31). L'explication en est au moins en partie dans la constatation que nous avons faite chez 3 malades de l'évolution très rapide des lésions glomérulaires prolifératives vers la sclérose en quelques jours.

VI - LE TRAITEMENT - LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

1° - <u>La corticothérapie</u> : avec d'autres auteurs (4, 6, 3), nous concluons à l'inefficacité totale de la corticothérapie sur les lésions rénales de la maladie et l'évolution de l'insuffisance rénale.

Nous avons le plus souvent employé la PREDNISONE ou la PREDNISOLONE à la dose à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour. On peut se demander si celle-ci n'est pas capable d'accélérer l'évolution vers la fibrose des lésions glomérulaires puisqu'expérimentalement la cortisone peut être à l'origine d'une glomérulosclérose (32), à vrai dire à des posologies beaucoup plus fortes. Dans un cas, la corticothérapie a coïncidé avec une amélioration de l'état général et des myalgies.

Dans l'étude de FROHNERT et SHEPS (3), la corticothérapie semble influencer le pronostic à long terme des malades atteints de périartérite noueuse. 70 % des malades traités sont vivants 6 mois après le début de la maladie, 62 % 1 ans après, 48 % au bout de 5 ans. Chez les non traités, les chiffres sont les suivants : 35 %, 35 % et 12 %. Dans le groupe des malades traités, le pronostic des maladies avec atteinte rénale importante (urée sanguine supérieure à 0,80 g/l, hématurie ou protéinurie importante) est nettement plus mauvais que l'ensemble de la population. Le pourcentage de survie est de 54 à 6 mois, 51 à 1 an et 35 à 5 ans rejoignant le chiffre de l'ensemble des malades non traités.

L'hypertension artérielle (35 % des malades non traités et 21 % des malades traités) aggrave également le pronostic. Le pourcentage de survie est presque le même que celui des malades avec insuffisance rénale. Il n'y a pas de comparaison entre la survie des sujets ayant une atteinte rénale importante selon qu'ils ont été traités ou non.

Si la corticothérapie peut être encore justifiée en cas de périartérite noueuse urémique, c'est uniquement contre des signes généraux et douloureux de la maladie, et à la posologie la plus faible possible.

2° - Les tentatives de traitement par les immunodépresseurs (azathioprine, chlorambucil) dans l'hypothèse d'un conflit immunitaire ont été également des échecs. Ce traitement n'a d'ailleurs fait la preuve formelle de son efficacité dans aucune des formes connues de glomérulonéphrite prolifération (33, 34).

3° - L'héparinothérapie fondée sur la constatation de dépôts de fibrine intrarénaux (vasculaires et glomérulaires) a été inefficace dans tous les cas alors que des succès lui ont été attribués au cours de néphropathie glomérulaire rapidement progressive avec croissants épithéliaux (35, 36, 37).

4° - Seul, le traitement symptomatique est réellement fondé à ce jour ; il comporte deux éléments essentiels :

- les hypotenseurs,
- l'épuration extrarénale.

a) Les hypotenseurs employés (association hydralazine et alpha-méthyl dopa) ont été constamment et rapidement efficaces sur les chiffres tensionnels. Ainsi, l'hypertension artérielle n'a jamais été directement à l'origine du décès et n'a jamais empêché de pratiquer la ponction biopsie rénale.

b) L'épuration extrarénale :

Son indication n'est pas discutable dans les premiers jours du séjour du malade avant la certitude diagnostique donnée par un examen histologique.

L'inefficacité de tous les traitements à visée étiopathogénique

sur les lésions rénales doit-elle faire renoncer à employer l'hémodialyse itérative au cours de cette maladie "générale"? Nous ne le pensons pas et ceci pour trois raisons :

1 - Un fait d'expérience : notre malade n° 7 est en hémodialyse itérative depuis 21 mois au moment où cette thèse est écrite. Il va bien, mène une vie quasi normale et n'a plus aucun signe général de sa maladie.

2 - L'hémodialyse itérative a été utilisée au cours de maladies de système (38) : lupus, amylose, microangiopathies, diabète avec des survies très prolongées.

3 - Les signes extrarénaux, comme chez notre malade, peuvent disparaître et, dans cette hypothèse, une transplantation rénale n'est pas inconcevable d'autant plus que celle-ci a été employée dans un cas de maladie de Wegener (39), affection proche de la périartérite noueuse, avec succès.

C O N C L U S I O N

8 cas de périartérite noueuse avec atteinte rénale majeure, dont 7 oligoanuries ont été hospitalisés dans le Centre de Réanimation de l'Hôpital TENON entre 1966 et 1971 :

1° - Le tableau clinique de la maladie associe des signes rénaux et extrarénaux. La multiplicité des atteintes organiques et la diversité des associations symptomatiques empêchent de distinguer de véritables formes cliniques.

Les signes rénaux sont 6 fois ceux d'une glomérulonéphrite aiguë ou subaiguë, d'évolution souvent rapide vers l'insuffisance rénale majeure. 3 fois, la symptomatologie rénale a révélé la maladie.

L'hypertension artérielle, plus souvent bénigne que maligne, la fièvre, l'amyotrophie, les douleurs diffuses (myalgies et athralgies), le purpura (non thrombopénique) et la rétinopathie inflammatoire sont les symptômes extrarénaux les plus fréquemment rencontrés. 2 fois, leur association a évoqué, au premier abord, un purpura rhumatoïde.

2° - Le diagnostic est toujours histologique. Il repose sur l'existence de lésions artérielles : nécrose fibrinoïde de la média et granulome périartériel à la phase aiguë. Il a été posé 2 fois à l'examen d'une biopsie cutanée ou musculaire; 4 fois à l'examen d'une biopsie rénale. 2 fois cliniquement soupçonné, il n'a été affirmé qu'à l'autopsie, les biopsies rénales n'ayant pas révélé des lésions caractéristiques.

3° - La distinction entre formes microscopiques et macroscopiques de la périartérite noueuse peut être conservée. Toutes les deux sont caractérisées par l'association dans le rein de lésions artérielles et glomérulaires.

A l'atteinte des gros troncs vasculaires correspondent des lésions glomérulaires de type ischémique, non ou très peu prolifératives et, parfois, une nécrose corticale. A celle des troncs moyens ou petits et des artérioles au contraire, s'associent une prolifération cellulaire majeure, presque exclusivement épithéliale (croissants). Aucune corrélation anatomoclinique n'a été trouvée. L'évolution des lésions aiguës artérielles et glomérulaires se fait très rapidement, parfois en quelques jours, vers la sclérose (endartérite fibreuse et "pains à cacheter").

4° - Chez 5 de ces 8 malades, des anomalies immunologiques sont découvertes : cryoglobulinémie (2 fois) et test de Coombs (1 fois). 3 fois l'étude à l'immunofluorescence a permis de mettre en évidence la présence d'immunoglobuline G (IgG) sur la membrane glomérulaire. Chez l'un de ces malades, la fixation d'IgG est linéaire et s'accompagne d'anticorps antimembrane basale circulants. Chaque fois qu'elle a été recherchée par immunofluorescence, la présence de dérivés du fibrinogène ou de la fibrine dans les glomérules ou les artères lésés a été prouvée.

5° - L'évolution de la maladie est très sévère : aucun des malades anuriques n'a repris sa diurèse. 7 sont morts après 1 à 6 mois d'évolution de la maladie, dont 5 de complications extrarénales.

Toutes les tentatives thérapeutiques à visée étio-pathogénique ont été des échecs qu'il s'agisse des corticoïdes, des immunodépresseurs ou des anticoagulants. Un malade bénéficie de l'hémodialyse itérative sans autre traitement depuis 21 mois.

6° - Le rôle respectif des différents facteurs-ischémie, conflit immunologique, coagulation intravasculaire- dans l'installation ou l'aggravation des lésions rénales est discuté.

B I B L I O G R A P H I E

1 - J. D. SRAER, L. MOREL-MAROGER, P. BEAUFILS, N. ARDAILLOU, C. HELENON et G. RICHET

Les insuffisances rénales d'origine vasculaire. Etude de 25 cas

J. Urol. Néphrol. Paris 1972, 78, 317

2 - M. LEGRAIN et J. GUEDON

La ponction biopsie du rein

Rev. Prat. 1961, 11, 947

3 - P. P. FROHNERT et S. G. SHEPS

Long term follow-up study of periarteritis nodosa

Amer. J. Med. 1967, 43, 8

4 - D. KLEINKNECHT

Les formes rénales majeures de la périartérite noueuse

Thèse Médecin Paris 1966

5 - J. DAVSON, J. BALL et R. PLATT

The kidney in periarteritis nodosa

Quart. J. Med. 1948, 17, 175

6 - J. LADEFOGED, B. NIELSEN, F. RAASCHOU et A. W. SORENSEN

Acute anuria due to polyarteritis nodosa

Amer. J. Med. 1969, 46, 827

7 - H. L. SHEEHAN et J. C. DAVIS

Renal Ischemia with good reflow

J. Path. Bact. 1959, 78, 351

8 - J. F. A. Mac MANUS et C. M. LUPTON

Ischemic obsolescence of renal glomeruli

Lab. Invest. 1960, 9, 413

9 - L. Mac GREGOR

Histologic changes in the renal glomerulus in essential (primary) hypertension. A study of fifty-one cases

Amer. J. Path. 1931, 6, 347

10 - A. M. FISHBERG

Hypertension and nephritis

Lea and Fibiger Philadelphia 1954, 1 vol., p. 675

11 - P. Y. HAIT et G. BERJAL

Le mésangium glomérulaire dans l'hypertension artérielle expérimentale du rat. Etude au microscope électronique

J. Urol. Néphrol. Paris 1965, 71, 186

12 - Z. BEN-ISHAY, D. SPIRO et J. WIENER

The cellular pathology of experimental hypertension. III Glomerular alteration

Amer. J. Path. 1966, 49 ,773

13 - E. R. FISHER et J. BANK

Effets of hypertension on vascular and of other lesions serum Sickness

Amer. J. Path. 1961, 39, 665

14 - S. L. WILENS et D. HENDERSON

Glomerulonephritis in pressor drug-enhanced serum Sickness of rabbits

Rroc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1965, 120, 866

15 - R. Mac CLUSKEY et P. VASSALLI

Experimental glomerular disease

"The Kidney" de C. ROUILLER et A. F. MULLER
1969, 1 vol. Academic Press. New York p. 83

16 - P. VASSALLI et R. Mac CLUSKEY

The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis

Amer. J. Path. 1965, 45, 653

17 - B. HALPERN, G. LAGRUE, A. FRAY, J. C. MORARD et P. MILLIEZ

Sur le traitement des néphropathies expérimentales par l'héparine

Presse Med. 1965, 73, 57

18 - R. A. LERNER, R. H. GLASSOCK et F. J. DIXON

The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of Human glomerulonephritis

J. Exp. Med. 1967, 126, 989

19 - G. GALLO

Elution studies in kidneys with linear Deposition of immunoglobulin in glomeruli

Amer. J. Path. 1970, 61, 377

20 - P. MAHIEU, M. DARDENNE et J. P. BACH

Detection of humoral and cell-mediated immunity to kidney basement membranes in Human renal diseases

Amer. J. Med. 1972, 53, 185

21 - L. MOREL-MAROGER, A. LEATHEM et G. RICHET

Glomerular abnormalitis in non systemic diseases

Amer. J. Med. 1972, 53, 170

22 - CASE RECORD

New Engl. J. Med. 1971, 285, 1187

23 - W. SYMMERS

The occurence of angiitis and other generalized diseases of connective tissue as a consequence of administration of drugs

Proc. Roy. Soc. Med. 1962, 55, 20

24 - A. BJORNBERG et N. GISSLEN

Thiazides : a cause of necrotizing vasculitis

Lancet 1965, 2, 982

25 - H. A. DEWAR et M. J. T. PEASTON

Three cases resembling polyarteritis nodosa arising during treatment with guanethidine

Brit. Med. J. 1964, 2, 609

26 - B. P. CINTRON et coll

Necrotizing angiitis associated with drug abuse

New. Engl. J. Med. 1970, 283, 1003

27 - D. J. GOCKE et coll

Association between polyarteritis and Australia Antigen

Lancet 1970, 2, 1149

28 - C. TREPO et J. THIVOLET

AntigeneAustralia, hepatite a virus et périartérite noueuse

Presse Méd. 1970, 78, 1575

29 - A. M. PRINCE et C. TREPO

Role of immune complexes involving S H Antigen in pathogenesis of chronic active hépatitis and polyarteritis nodosa

Lancet 1971, 1, 1309

30 - G. A. ROSE et R. SPENCER

Polyarteritis nodosa

Quart. J. Med. 1957, 26, 43

31 - C. V. HARRISON, L. W. LOUGHRIDGE et M. D. MILNE

Acute oliguric renal failure in acute glomerulonephritis and polyarteritis nodosa

Quart. J. Med. 1964, 33, 39

32 - H. BOUISSOU et coll

Le glomérule rénal cortisonique en microscopie optique et électronique. Etude expérimentale

Path. Biol. 1966, 14, 189

33 - EDITORIAL

Immunosupressive treatment of proliferative glomerulonephritis

New. Engl. J. Med. 1971, 285, 632

34 - R. M. Mac INTOSH et coll

Aziathioprine in glomerulonephritis

Lancet 1972, 1, 1085

35 - P. KINCAID-SMITH et B. M. BAKER

Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure

Lancet 1968, 2, 1360

36 - J. CONTE, M. MIGNON-CONTE, G. MOREAU et J. M. SUC

Les antiinflammatoires ont-ils une efficacité réelle dans le traitement des néphropathies glomérulaires ?

Actual. Néphrol. Hôp. Necker Paris 1970, 1 vol. Flammarion p. 313

37 - A. MEYRIER et coll

Néphropathies glomérulaires traitées par les anticogulants

J. Urol. Néphrol. 1972, 78, 738

38 - J. D. SRAER

L'hémodialyse dans les maladies de "système" avec insuffisance rénale

Entretiens de l'Hôpital Tenon 1 vol., 1972

39 - G. W. LYONS et N. G. LINDSAY

Renal transplantation in a patient with Wegener granulomatosis

Amer. J. Surg. 1972, 124, 104